

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
CLINIQUE DE THÉRAPEUTIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE
DIRECTEUR: PROF. R. S. MACH

ÉTUDE DES RELATIONS FONCTIONNELLES
ENTRE LA THYROÏDE ET LA SURRÉNALE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR
HENRI DERIAZ
DE BAULMES (SUISSE)

THÈSE N° 2402

BERNE
HALLWAG S.A. -- ÉDITEURS
1957

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
CLINIQUE DE THÉRAPEUTIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE
DIRECTEUR: PROF. R. S. MACH

ÉTUDE DES RELATIONS FONCTIONNELLES ENTRE LA THYROÏDE ET LA SURRÉNALE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR
HENRI DERIAZ
DE BAULMES (SUISSE)

THÈSE N° 2402



BERNE
HALLWAG S.A. - ÉDITEURS

1957

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur R.-S. Mach, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 1^{er} octobre 1956

Le doyen :

Eric Martin

Thèse N° 2402

Paru dans «Praxis», N° 16, 349-358, du 18 avril 1957

A MES PARENTS

A monsieur le professeur *R.-S. Mach*, qui a accepté la présidence de cette thèse, nous exprimons notre profonde reconnaissance.

Nous disons notre vive gratitude au docteur *Eric Engel*, chef de clinique adjoint, qui nous en a proposé le sujet et prêté son précieux concours dans l'élaboration de ce travail, ainsi qu'au docteur *P. Ducommun* qui a bien voulu le revoir.

Nous tenons à remercier, pour leur bienveillante contribution, le docteur *M. Sanz*, chef du laboratoire, et ses collaborateurs, notamment mademoiselle *A. Riodel* et le docteur *J.-P. Delmez*.

Nous sommes redevables aussi au docteur *P. Wenger*, chargé de cours, directeur de l'Institut du radium, qui a effectué les tests à l'iode radio-actif.

Enfin, nous n'oublions pas le concours du laboratoire d'hématologie, particulièrement de mesdemoiselles *M. Reymond* et *J. Müller*, et des infirmières de la Clinique de Thérapeutique.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
EXPÉRIENCES PERSONNELLES	5
Influence de doses physiologiques de Na-1-triiodothyronine sur la sécrétion et l'excrétion des 17-OHCS chez l'homme	5
Matériel et méthodes	5
Résultats	8
I. Influence de la Na-1-triiodothyronine sur la fonction surrénali- enne	9
II. Influence de la Na-1-triiodothyronine sur la fonction thyroï- dienne	12
DISCUSSION	15
I. Influence de la surrénale sur la thyroïde (cortisone et ACTH)	15
1. Inhibition de l'hormone thyroïdienne	15
a. Action directe au niveau de l'hypophyse	15
b. Inhibition de l'hormone thyroïdienne au niveau de son effecteur	17
2. Inhibition directe de la thyroïde	18
3. Augmentation de l'excrétion rénale de l'iode	19
4. Aucune modification de la fonction thyroïdienne	20
5. Le stress	20
II. Influence de la thyroïde sur la surrénale	22
A. Hypothyroïdisme	22
1. Myxœdème	22
2. Thyroïdectomie	25
3. Dérivés de la thiourée	25
B. Hyperthyroïdisme	25
1. Hyperthyroïdisme spontané	25
2. Hyperthyroïdisme provoqué	27
III. Expériences personnelles	29
CONCLUSIONS ET RÉSUMÉ	31
BIBLIOGRAPHIE	32

Etude des relations fonctionnelles entre la thyroïde et la surrénale

INTRODUCTION

Les premiers travaux mentionnant des modifications des glandes surrénales dans une affection thyroïdienne remontent à la fin du siècle dernier. *Müller*, en 1893, a publié plusieurs cas de maladie de Basedow qui se sont terminés par la mort. Dans les protocoles d'autopsie, il a noté parfois la présence de surrénales atrophiques (97). En 1898, dans des cas semblables, *Askanazy* a trouvé de temps en temps des surrénales pauvres en graisse et hyperémiées (2).

En 1910, *Hoskins* a donné de la poudre de thyroïde à des cobayes et il a remarqué une hypertrophie de leurs surrénales qu'il a attribuée à l'effet toxique de cette substance (62). Il a refait quelques années plus tard les mêmes constatations chez le rat (4).

Il a fallu attendre jusqu'en 1921 pour que *Marine* et *Baumann* attirent l'attention sur les relations qui pouvaient exister entre la thyroïde et la surrénale. Pratiquant une surrénalecto-

mie bilatérale chez le lapin, ces auteurs ont vu se produire une élévation du métabolisme basal plus importante qu'après l'administration de poudre de thyroïde, et ils ont conclu à un effet inhibiteur de la surrénale sur la thyroïde (85). Ils ont ensuite fait l'expérience inverse : ayant donné des émulsions de glandes cortico-surrénales à des lapins, le métabolisme basal de ces animaux s'est abaissé (86). A la suite de ces expériences, *Marine* en est venu à penser que la maladie de Basedow était peut-être due à un manque de contrôle du cortex surrénalien sur la glande thyroïde, car la cortico-surrénale est souvent amincie dans cette affection (87).

Depuis lors, les expériences concernant l'influence de la thyroïde sur la surrénale ont été très nombreuses. En général, l'hyperfonction thyroïdienne produite par l'administration d'hormone thyroïdienne cause une hypertrophie des surrénales (24, 33, 39, 41, 44, 52, 61, 62, 63, 66, 82, 89, 93, 102, 125, 128) ; l'hypofonction par thyroïdectomie (24, 32, 121, 138) ou par action pharmacologique (dérivés de la thiourée) (4, 18, 24, 33, 37, 39, 43, 70, 72, 74, 75, 83, 84, 88, 102, 132, 136, 137) entraîne une atrophie.

Jusqu'en 1948, la plupart des travaux consacrés à l'influence de la thyroïde sur la surrénale ont porté sur l'étude des modifications anatomiques et histologiques se produisant au niveau des surrénales. Les études véritablement physiologiques ont été fort peu nombreuses : elles sont relatives à l'excrétion urinaire des 17-cétostéroïdes chez les hypothyroïdiens (30, 35, 38) et les hyperthyroïdiens (30, 35, 126) ou à l'excrétion urinaire des 11-oxystéroïdes chez les hypothyroïdiens (22, 122) et les hyperthyroïdiens (22, 126).

Depuis cette époque, les expérimentateurs ont eu à leur disposition de nombreux moyens de recherche nouveaux. C'est ainsi que la cortisone, puis l'hydrocortisone ont été synthétisées industriellement. Par l'administration de ces produits, on a pu mieux juger de ce que serait l'action de la sécrétion surrénalienne sur la thyroïde.

Puis, l'élaboration de critères fonctionnels thyroïdiens et surrénaux nouveaux a permis de substituer les études physiologiques aux études morphologiques. De ce fait, l'influence de la surrénale sur la thyroïde a été déterminée par des tests de fonction thyroïdienne améliorés : dosage de l'iode protéinique du sérum, mesure de la captation thyroïdienne de l'iode radio-

actif et de son élimination urinaire rendue possible par l'obtention d'isotopes. On a trouvé ensuite le moyen de mesurer le taux de sécrétion hormonale de la thyroïde en bloquant pharmacologiquement par des antithyroïdiens la réabsorption thyroïdienne de l'iode libéré par la dégradation périphérique des sécrétions thyroïdiennes : ainsi, la diminution de la radio-activité de la glande au cours du temps n'est plus fonction que de l'excrétion d'hormone.

L'étude physiologique de l'influence de la thyroïde sur la surrénale est devenue ensuite possible par des méthodes renseignant de façon plus spécifique sur les sécrétions surrénaliennes. On a trouvé des procédés de dosage des 17-hydroxycorticostéroïdes (17-OHCS) dans le sang et les urines. Le groupe des 17-OHCS, auquel appartiennent la cortisone et l'hydrocortisone, représente un des trois groupes de substances élaborées par la surrénale : la sécrétion glucocorticoïde. Sa mesure permet de se faire une idée de la fonction surrénalienne globale. Ainsi *Porter et Silber*, en 1950 (106), *Samuels et Nelson*, en 1951 (100), ont déterminé le taux des 17-OHCS du plasma. *Reddy* et ses collaborateurs (109), *Glenn et Nelson* (42) ont dosé les 17-OHCS urinaires totaux.

La découverte en 1952 d'une nouvelle hormone thyroïdienne, la l-triiodothyronine, se prête particulièrement à l'étude de l'influence de la fonction thyroïdienne sur la surrénale. Cette hormone a été isolée dans le sang de l'homme et de l'animal après administration de thyroxine ou d'iode (46, 47, 105), puis à l'état naturel chez les euthyroïdiens et les hyperthyroïdiens (48). Ensuite, on a pu réaliser sa synthèse. Cette substance est particulièrement intéressante, car son activité est 3 à 5 fois supérieure à celle de la l-thyroxine (3, 7, 19, 49, 51, 79, 113, 123), alors que jusqu'à ce moment-là toute modification de la molécule de l-thyroxine n'avait donné naissance qu'à des produits d'activité moindre (78). Qualitativement, la l-triiodothyronine entraîne les mêmes conséquences métaboliques que la l-thyroxine (3, 108). Son effet est maximum en 2 à 3 jours (3, 7), tandis qu'il se fait attendre de 6 à 13 jours avec la l-thyronine (7), et il cesse plus tôt que celui de la l-thyroxine (7). Ainsi, son activité maximum plus précoce et de plus courte durée rend cette substance beaucoup plus maniable et d'un effet beaucoup plus contrôlable que celui de la l-thyroxine. La captation thyroïdienne de l'iode radio-actif,

qui est principalement sous la dépendance de l'hormone thyroïdienne (TTH), est également inhibée d'une façon plus marquée qu'avec la l-thyroxine (119). Au point de vue thérapeutique, 50 à 105 μg de l-triiodothyronine par jour suffisent à rétablir l'euthyroïdisme chez un myxœdémateux, alors que 200 à 500 μg de l-thyroxine par jour sont nécessaires pour obtenir le même résultat (7, 8, 50, 113). Ce nouveau composé iodé serait pour certains auteurs la forme active de l'hormone thyroïdienne au niveau des tissus (3, 49, 68, 79, 80), tandis que d'autres ne peuvent admettre facilement cette hypothèse du fait de la labilité de l'un de ses atomes d'iode (112) et d'un certain temps de latence nécessaire à son action (25, 51).

Jusqu'à maintenant, les études fonctionnelles de l'influence de la thyroïde sur la surrénale ne sont pas encore très nombreuses. Dans le sang, *Perkoff* et ses collaborateurs ont trouvé un taux normal des 17-OHCS chez les hyperthyroïdiens (103). *Levin* et *Daughaday* ont confirmé cette constatation et ils ont observé que ce taux était également normal au cours du myxœdème. En revanche, selon ces auteurs, l'excrétion urinaire des 17-OHCS, si elle est normale dans le Basedow, est abaissée dans l'hypothyroïdisme. En donnant de la thyroxine à des cobayes, ces auteurs ont vu les 17-OHCS urinaires de ces animaux s'élever proportionnellement à la dose de thyroxine administrée. Sur la base de ces constatations, ils ont envisagé un balancement entre la production d'ACTH et de TTH. En effet, chez le cobaye, plus on bloque la sécrétion de TTH par la thyroxine, plus il semble qu'on augmente la sécrétion d'ACTH, comme en témoigne indirectement l'élévation des 17-OHCS urinaires. Chez le myxœdémateux, on aurait le mécanisme inverse : l'augmentation de la sécrétion de TTH produirait une diminution de la sécrétion d'ACTH, comme tend à le montrer l'abaissement des 17-OHCS urinaires (81). Des travaux de *Harris* sembleraient également indiquer un balancement entre la production d'ACTH et de TTH. En effet, chez le lapin, cet auteur a constaté que le stress excitait la surrénale et inhibait la thyroïde. Il a alors pensé que l'on était en présence de relations réciproques entre les sécrétions hypophysaires d'ACTH et de TTH (58). Cependant, les expériences de *Levin* et *Daughaday* (81) ne permettent pas de se prononcer sans équivoque sur l'existence d'un tel mécanisme. Les doses de thyroxine administrées au cobaye n'étaient pas physiologiques et un effet de

stress non spécifique a pu accroître à lui seul l'excrétion urinaire des 17-OHCS. Il n'est donc pas possible de savoir si un mécanisme de balancement entre la production d'ACTH et de TTH existe réellement.

Dans le présent travail, nous avons tenté de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse d'une relation inverse entre les sécrétions de ces deux stimulines. Pour ce faire, de la Na-l-triiodothyronine a été administrée à doses physiologiques chez l'homme et on a examiné les répercussions de ce traitement sur la fonction surrénalienne. Nous avons choisi des doses de 60 à 80 μ g par jour, car elles sont de l'ordre de celles qu'a utilisées Werner (129, 130, 131) dans son test de suppression de la captation thyroïdienne de l'iode. Chez les sujets normaux, cet apport répété pendant 8 jours a déterminé une forte dépression de la fixation de l'iode radio-actif sans entraîner de manifestations hyperthyroïdiennes; il n'a occasionné que très exceptionnellement des signes d'intolérance digestive. Ces doses suffisent à couvrir, comme nous l'avons déjà mentionné, les besoins quotidiens en hormone thyroïdienne des myxœdémateux. La tolérance par les sujets normaux d'un tel apport hormonal implique l'intervention de mécanismes homéostatiques, dont le plus important est la dépression de la fonction thyroïdienne, comme paraît l'attester la forte diminution des phénomènes de fixation de l'iode. C'est pour ces raisons que nous parlons dans ce travail de doses physiologiques de Na-l-triiodothyronine en dépit du paradoxe que constitue l'administration de ce produit à des sujets qui n'en ont pas besoin.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Influence de doses physiologiques de Na-l-triiodothyronine sur la sécrétion et l'excrétion des 17-OHCS chez l'homme

Matériel et méthodes

Les recherches ont été effectuées sur 3 adultes de sexe masculin, en bonne santé : E. E., 30 ans, J.-P. D., 27 ans, et H. D., 27 ans. On a mesuré l'effet de la Na-l-triiodothyronine * sur le

* La Na-l-triiodothyronine a été aimablement fournie par la maison Glaxo, à Londres.

taux des 17-OHCS plasmatiques et l'excrétion urinaire de ces hormones. Les épreuves ont été les suivantes :

Chez E. E. :

- Ingestion de Na-l-triiodothyronine pendant 8 jours à raison de 60 μ g par jour pendant 6 jours et de 80 μ g par jour pendant 2 jours.
- Détermination du taux des 17-OHCS libres du plasma à 17 h. avant triiodothyronine et les 1^{er}, 2^e, 3^e, 4^e, 5^e et 8^e jours de son administration.
- Détermination du nombre des éosinophiles sanguins lors des ponctions veineuses faites pour le dosage des 17-OHCS plasmatiques.
- Dosage des 17-OHCS urinaires totaux de 24 heures pendant les 8 jours de triiodothyronine et les 5 jours qui ont précédé et suivi son administration.
- Détermination du métabolisme basal peu avant la prise de triiodothyronine et au 5^e jour de son ingestion.
- Détermination du taux du carotène et du cholestérol du sérum peu avant triiodothyronine et au 5^e jour de la prise de cette substance.

Chez J.-P. D. et H. D. :

- Ingestion de 80 μ g de Na-l-triiodothyronine par jour pendant 8 jours.
- Détermination du taux des 17-OHCS libres du plasma à 8 h. chez J.-P. D. et H. D., ainsi qu'à 17 h. chez ce dernier, avant triiodothyronine et les 2^e, 4^e, 6^e et 8^e jours de son administration.
- Détermination du nombre des éosinophiles sanguins lors des ponctions veineuses faites pour le dosage des 17-OHCS plasmatiques.
- Dosage des 17-OHCS urinaires totaux de 24 heures pendant les 8 jours de triiodothyronine et les 5 jours qui ont précédé et suivi la prise de cette hormone.
- Mesure, 24 heures après ingestion d'iode radio-actif (I_{131}), de la captation thyroïdienne de cet isotope et de son élimination dans les urines avant triiodothyronine et le lendemain du dernier jour de son administration.
- Détermination du métabolisme basal peu avant triiodothyronine et le lendemain du dernier jour de son administration.

- Détermination du taux du carotène et du cholestérol du sérum peu avant triiodothyronine et le 8^e jour de la prise de cette substance.
-
- Le taux plasmatique des 17-OHCS libres a été déterminé selon la méthode intégrale de *Samuels* et *Nelson* (100), telle qu'elle est appliquée à la Clinique thérapeutique de Genève (29). Chaque dosage nécessite environ 30 cm³ de sang. La méthode consiste dans l'extraction des 17-OHCS libres du plasma par le chloroforme, la purification de l'extrait par adsorption chromatographique sur colonne de Florisil et l'élution des stéroïdes par le méthanol-chloroforme, enfin la mesure spectrophotométrique de l'intensité de la réaction colorimétrique obtenue par la phénylhydrazine en milieu sulfurique (procédé de *Porter* et *Silber*) (106).
 - Les 17-OHCS urinaires totaux ont été dosés par la méthode de *Reddy* (109). Elle comporte une extraction des stéroïdes par le n-butanol, une hydrolyse acide, enfin la mesure de l'intensité de la réaction colorimétrique obtenue selon la méthode de *Porter* et *Silber* (106) au spectrophotomètre de Beckman.
 - Les éosinophiles en circulation dans le sang ont été dénombrés par la méthode de *Dunger* (28) utilisant la cellule de Spencer.
 - La captation thyroïdienne de l'iode radio-actif et son élimination urinaire de 24 heures après ingestion de 50 microcuries d'I¹³¹ sans entraîneur ont été déterminées par l'Institut du Radium de Genève (Dir.: Dr P. Wenger, chargé de cours). La radio-activité de la thyroïde a été mesurée au moyen d'un compteur de Geiger-Müller et d'un compteur à scintillation placés à 15 cm de la thyroïde. Les résultats ont été corrigés en tenant compte de l'activité résiduelle de la glande et de la décroissance radio-active de l'I¹³¹.
 - Le taux du carotène et du cholestérol du sérum a été mesuré par le Laboratoire central de l'Hôpital de Genève (Dir.: Dr M. Sanz). Le carotène a été dosé selon le procédé décrit par *von Drigalski* (27) et le cholestérol selon une modification de la méthode de *Bloor* (9).

Résultats

Il est nécessaire de donner brièvement quelques indications relatives à la signification des résultats obtenus par nos méthodes.

Les 17-OHCS plasmatiques libres semblent surtout représentés chez l'homme par la 17-hydroxycorticostérone (Compound F de Kendall, ou Cortisol ou hydrocortisone) (17, 99). Leur taux spontané subit des modifications caractéristiques au cours du nycthémère (26, 29, 96, 124). Les valeurs les plus élevées sont mesurées à 8 h. (moyenne à la Clinique thérapeutique de Genève : $16,4 \mu\text{g} \pm 3,4$ par 100 cm^3 de plasma), les plus basses à 24 h. ($3,4 \mu\text{g} \pm 1,7$ par 100 cm^3 de plasma). Les variations les plus amples se produisent entre 4 et 10 h. Les 17-OHCS s'élèvent à partir de 4 h. pour atteindre un taux maximum à 8 h. et redescendre brusquement de 8 à 10 h. Il survient ainsi un important clocher le matin. De 10 à 24 h., les taux sont bas et poursuivent même un lent déclin. De 24 à 4 h., ils sont très bas et se relèvent à peine.

Lorsqu'on veut étudier les variations du taux plasmatique des 17-OHCS sous une influence déterminée, il importe donc d'effectuer les prises de sang toujours aux mêmes heures, afin d'avoir des valeurs comparables. Dans ces expériences, les heures des prises de sang ont été choisies de manière à déceler le mieux possible d'éventuelles modifications des 17-OHCS pendant la durée d'administration de Na-I-triiodothyronine. A 8 h., les valeurs étant relativement élevées, on observera plus facilement un abaissement du taux des 17-OHCS. A 17 h., les valeurs sont basses et on constatera plus aisément une élévation du taux des 17-OHCS.

Les éosinophiles circulants sont également soumis à des fluctuations nycthémérales. Dès 6 h., mais surtout dès 8 h., leur nombre diminue. Leur chute est, en général, très nette entre 8 et 12 h., s'accusant encore jusque vers 15 à 16 h. Dès 16 h., leur taux change peu, puis ils tendent à remonter de 20 à 24 h., l'ascension la plus nette s'effectuant entre 24 et 6 h. (29).

Les 17-OHCS urinaires totaux dosés selon la méthode de Reddy (109, 110), telle qu'elle est appliquée à la Clinique thérapeutique de Genève (59), ont des valeurs spontanées

moyennes de 11,7 mg par 24 heures chez l'adulte masculin et de 7,5 mg par 24 heures chez la femme (59).

I. Influence de la Na-l-triiodothyronine sur la fonction sur-rénalienne (tableau I et graphique)

17-OHCS plasmatiques

Les dosages effectués à 8 et 17 h. n'indiquent pas de variations significatives du taux des 17-OHCS plasmatiques sous l'influence de la Na-l-triiodothyronine par rapport aux valeurs de contrôle.

Le tableau I présente pour 100 cm³ de plasma les taux des 17-OHCS mesurés à 8 et 17 h. Ces résultats figurent également sur le graphique.

A 8 h., ces valeurs oscillent chez J.-P. D. entre 14,2 µg et 14,7 µg par 100 cm³ de plasma à l'état spontané (2 dosages), entre 11,0 et 14,2 µg sous triiodothyronine (4 dosages); chez H. D. entre 10,2 et 12,3 µg pour les contrôles (3 dosages), entre 8,9 et 11,1 µg sous médication (4 dosages).

A 17 h., elles sont chez H. D. entre 1,7 et 4,0 µg pour les contrôles (2 dosages), entre 1,8 et 3,9 µg sous triiodothyronine (4 dosages). Chez E. E., on a un taux de 6,2 µg par 100 cm³ à l'état spontané (1 dosage) et ces valeurs varient entre 3,0 et 6,7 µg sous triiodothyronine (6 dosages).

Le calcul des valeurs moyennes des 17-OHCS plasmatiques avant et pendant l'administration de triiodothyronine donne les résultats suivants :

8 h. : $12,7 \pm 1,8$ µg par 100 cm³ de plasma à l'état spontané et
 $11,1 \pm 1,8$ µg sous l'influence de la triiodothyronine.

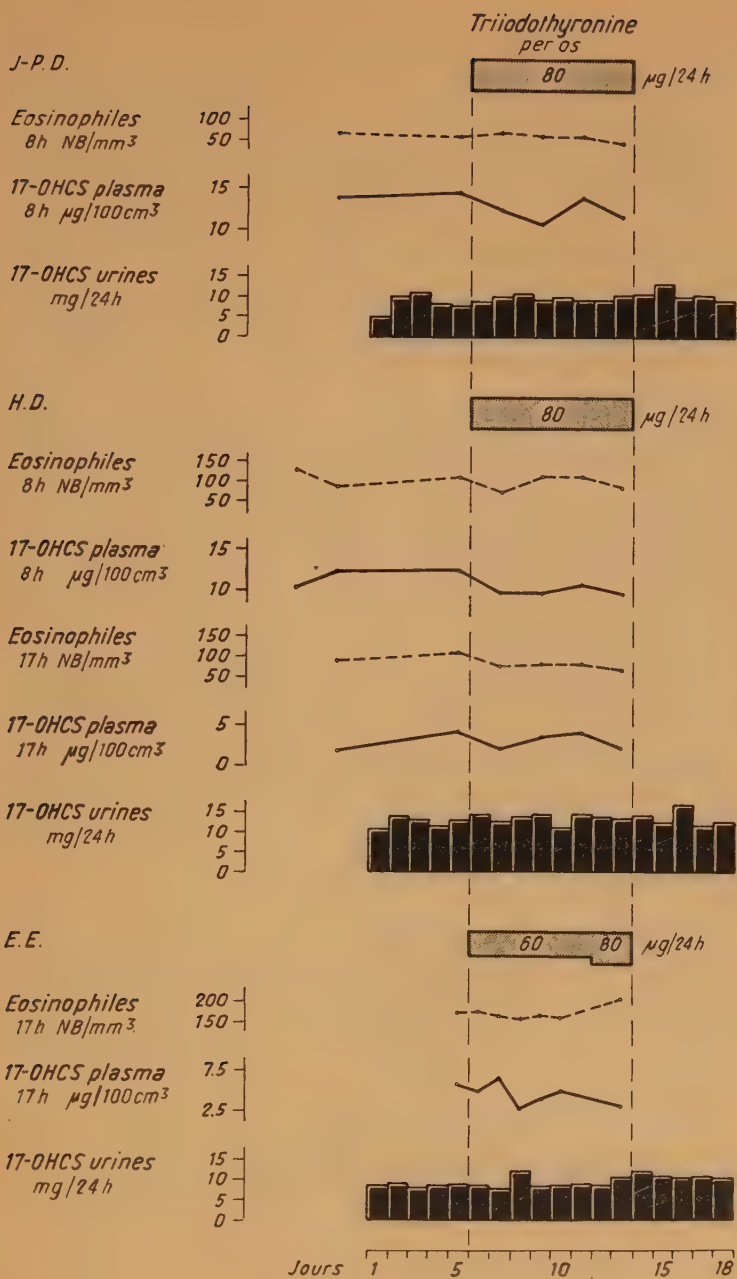
17 h. : $4,0 \pm 2,3$ µg par 100 cm³ de plasma à l'état spontané et
 $3,9 \pm 1,5$ µg sous l'influence de la triiodothyronine.

17-OHCS urinaires

Les dosages des 17-OHCS urinaires totaux n'indiquent pas de modifications de l'excrétion urinaire de ces substances sous l'influence de la triiodothyronine et après arrêt de la médication par rapport aux valeurs de contrôle.

Le tableau I donne en milligrammes par 24 heures l'excrétion urinaire des 17-OHCS. Ces résultats se trouvent également sur le graphique.

Chez J.-P. D., l'excrétion urinaire des 17-OHCS oscille entre 7,5 et 11,3 mg par 24 heures avant triiodothyronine, entre 9,0



Valeurs des 17-OHCS du plasma et des urines et taux des éosino-
philes sanguins avant, pendant et après administration de Na-l-
triiodothyronine

et 11,1 mg sous triiodothyronine et entre 9,2 et 13,3 mg après cessation du traitement.

Chez H. D., ces valeurs varient respectivement pendant ces 3 périodes entre 10,7 et 14,0 mg, entre 10,8 et 14,4 mg et entre 11,3 et 16,4 mg par 24 heures.

Chez E. E., elles sont entre 8,2 et 9,2 mg, entre 7,9 et 12,0 mg et entre 10,1 et 12,0 mg par 24 heures.

Le calcul des valeurs moyennes des 17-OHCS urinaires totaux avant, pendant et après l'administration de triiodothyronine donne les résultats suivants :

— avant la prise du médicament	$10,1 \pm 2,1$ mg par 24 h.
— sous l'influence de la triiodothyronine	$10,9 \pm 2,2$ mg par 24 h.
— après arrêt du traitement	$11,6 \pm 1,9$ mg par 24 h.

Taux des éosinophiles en circulation dans le sang

Le taux des éosinophiles circulants à 8 et 17 h. ne subit pas de modifications nettes par rapport aux contrôles.

Le tableau I donne leur nombre par mm³ et on les a également représentés sur le graphique.

A 8 h., chez J.-P. D., leur nombre varie entre 61 et 68 par mm³ à l'état spontané (2 numérations), entre 44 et 68 par mm³ sous triiodothyronine (4 numérations) ; chez H. D. entre 83 et 128 par mm³ au moment des contrôles (3 numérations) et entre 72 et 111 par mm³ sous médication (4 numérations).

A 17 h., ils oscillent chez H. D. entre 89 et 107 par mm³ lors des contrôles (2 numérations) et entre 67 et 78 par mm³ sous triiodothyronine (4 numérations). Chez E. E., leur taux est de 174 par mm³ au moment des contrôles (1 numération) et varie entre 156 et 204 par mm³ sous traitement (6 numérations).

Conclusions

Le taux des 17-OHCS plasmatiques libres, des 17-OHCS urinaires totaux et des éosinophiles en circulation dans le sang n'a pas été modifié de manière significative par l'administration quotidienne de 60 µg ou de 80 µg de Na-l-triiodothyronine pendant 8 jours.

II. Influence de la Na-l-triiodothyronine sur la fonction thyroïdienne (tableau II)

Captation thyroïdienne et élimination urinaire de l'I¹³¹ en 24 heures

Werner a utilisé parmi les premiers la triiodothyronine pour inhiber la captation thyroïdienne de l'iode radio-actif. En donnant les mêmes doses de Na-l-triiodothyronine que lui pendant un même laps de temps, nous avons obtenu des valeurs de la captation thyroïdienne de l'I₁₃₁ du même ordre de grandeur que les siennes (129, 130, 131).

Chez J.-P. D., la captation thyroïdienne de l'I₁₃₁ après 24 heures, d'une valeur spontanée de 58 %, s'abaisse à 22 % au 8^e jour de triiodothyronine. L'élimination urinaire en 24 heures de son côté augmente de 40 à 72 %. Chez H. D., la captation thyroïdienne passe de 41 à 11 % et l'élimination urinaire de 46 à 82 %.

Métabolisme basal

Le métabolisme basal n'a pas subi de modification à la suite de l'administration de triiodothyronine. Chez E. E., de — 10 peu avant triiodothyronine, il a passé à — 7 au 5^e jour de la médication. Au 8^e jour de triiodothyronine, il était à — 10 chez J.-P. D., mais nous ne possédons pas de valeur de contrôle pour ce sujet. Chez H. D., il était resté inchangé à — 5.

Carotène

Le taux du carotène sérique est diminué légèrement (1 cas) et nettement (2 cas) après administration de triiodothyronine. Chez E. E., il passe de 0,052 mg par 100 cm³ de sérum peu avant triiodothyronine à 0,0455 mg au 5^e jour de médication. Chez J.-P. D. et H. D., les valeurs spontanées respectivement de 0,07 et 0,064 mg par cm³ de sérum s'abaissent à 0,042 et 0,039 mg par 100 cm³.

Cholestérol

Le taux du cholestérol sérique s'est un peu abaissé après ingestion de triiodothyronine. Chez E. E., d'une valeur spontanée de 189 mg par 100 cm³ de sérum, il a passé à 132 mg par 100 cm³ au 5^e jour de triiodothyronine. Au 8^e jour de triiodothyronine, les valeurs sont descendues de 217 à 177 mg par cm³ chez J.-P. D. et de 227 à 180 mg par 100 cm³ chez H. D.

Conclusion

La Na-l-triiodothyronine a fortement diminué la captation thyroïdienne de l'iode radio-actif et fortement augmenté son élimination urinaire. Le métabolisme basal n'a pas varié. Les taux sériques du carotène et du cholestérol se sont abaissés de façon variable.

Tableau II
Mesure de la fonction thyroïdienne avant et après administration de Na-l-triiodothyronine

Sujet d'expérience	Métabolisme basal	Carotène mg/100 cm ³ de sérum	Cholestérol mg/100 cm ³ de sérum	Iode radio-actif % dose ingérée				Jours de triodo- thyronine où les valeurs furent prises
				avant	après	Captation thyroïde après 24 h.	Elimination urinaire en 24 h.	
J.-P. D.	— 10 *	0,07	0,042	217	177	59	22 *	72 *
H. D.	— 5	0,064	0,039	227	180	41	11 *	40
E. E.	— 10	0,052	0,0455	189	132		46	82 *
								5

* Valeurs prises le lendemain du dernier jour de triiodothyronine.

DISCUSSION

I. Influence de la surrénale sur la thyroïde

Le problème de l'influence des sécrétions de la surrénale sur la fonction thyroïdienne a été très travaillé depuis la découverte de l'ACTH et de la cortisone. Cette étude se restreindra donc à l'influence de ces deux substances sur la thyroïde.

La plupart des auteurs s'accordent pour reconnaître une dépression de la fonction thyroïdienne à la suite de l'administration de cortisone ou d'ACTH. Cette dépression se manifeste par une diminution de la captation thyroïdienne de l'iode radio-actif (1, 6, 15, 36, 60, 67, 90, 91, 98, 104, 115, 118, 134, 139), par une augmentation de sa clearance rénale (6, 36, 64, 65, 73, 136) et par une diminution de l'iode protéinique du sérum (36, 57, 60, 114, 134). Le métabolisme basal est souvent inchangé (6, 60, 73, 115, 134), parfois légèrement diminué (6, 60, 115, 134) ou même légèrement augmenté (60). Cependant, les opinions divergent quant au point d'action de ces hormones. Pour certains auteurs, ces substances agiraient sur la TTH soit en modifiant sa production par l'hypophyse, soit en diminuant l'effet de cette stimuline sur la thyroïde. D'autres pensent à une dépression intrinsèque de la fonction de la cellule thyroïdienne par les stéroïdes. Enfin, selon quelques auteurs, l'augmentation de la clearance rénale de l'iode produirait indirectement une restriction de l'apport de cet halogène à la thyroïde.

1. Inhibition de l'hormone thyroïdienne

Beaucoup de travaux parlent en faveur d'une inhibition de la TTH pour expliquer la dépression de la fonction thyroïdienne consécutive à l'administration de cortisone, mais les arguments décisifs sont très peu nombreux. Comme nous l'avions mentionné brièvement, deux mécanismes peuvent être responsables de cette inhibition : une action directe de la cortisone soit au niveau de l'hypophyse déprimant la sécrétion ou l'excrétion de la TTH, soit sur la TTH au niveau de la thyroïde, éventuellement à cause d'une inactivation plus rapide de cette stimuline par le tissu thyroïdien selon le mécanisme postulé par Rawson (107).

a) Action directe au niveau de l'hypophyse

Plusieurs auteurs ont envisagé une action directe de la cortisone au niveau de l'hypophyse. Lederer a administré de la

cortisone à un lot de rats thyroïdectomisés ; un autre groupe d'animaux thyroéoprives, mais non traités, servait de contrôle. Chez tous, l'hypophyse a été ensuite prélevée et testée biologiquement par greffe sur des rats normaux : la thyroïde des animaux implantés avec des hypophyses de rats traités à la cortisone avait un poids inférieur de moitié à celui de la thyroïde des rats du groupe contrôle. Il s'agirait donc bien d'une diminution de la sécrétion de TTH (77), mais ces résultats peuvent également parler pour une élévation du taux de décharge de la TTH dans la circulation (21). Chez le rat également, *Mercier-Parot* et *Tuchmann-Duplessis* ont administré de la cortisone et ils ont remarqué au niveau de la thyroïde les signes histochimiques d'une hypofonction caractérisée par une augmentation de la colloïde chromophile et un aplatissement de l'épithélium sécrétoire. Ils ont apprécié ensuite le pouvoir thyroéotrope de l'hypophyse de ces animaux par titration biologique et il leur a paru augmenté. Du fait de l'atrophie de la thyroïde, ils ont pensé à une diminution de l'excrétion hypophysaire de TTH (94). Ces deux travaux parleraient donc en faveur d'une diminution de la TTH circulante.

D'Angelo et ses collaborateurs, chez le rat traité à la cortisone, ont fourni une preuve de la diminution de la TTH circulante. Ces auteurs ont apprécié par des méthodes biologiques le taux sanguin de la TTH et ils l'ont trouvé abaissé, tandis que le taux hypophysaire de cette trophine n'était pas modifié (21), mais ils ont expliqué ce fait par la perte de poids due aux stéroïdes, car, dans des expériences antérieures, ces auteurs avaient constaté une diminution de la TTH sanguine dans les états carenciels (20).

Plusieurs auteurs ont avancé des arguments indirects. *Brown-Grant* et ses collaborateurs chez le lapin, en établissant des courbes de sécrétion thyroïdienne de l'iode radio-actif (16), *Sherer* et *Siefring* chez l'homme, en bloquant au moyen du méthyl-mercapto-imidazol (Tapazole) la réabsorption par la thyroïde de l'iode libéré par la dégradation périphérique de ses hormones (115), ont vu une diminution du taux de sécrétion de la thyroïde sous l'action de la cortisone. Le fait que la TTH, en dépit de l'administration de cortisone, corrige le déficit excrétoire de la thyroïde, semble bien indiquer que ce stéroïde agit à l'encontre de la sécrétion hypophysaire (16, 115). D'ailleurs, dans les cas où la cortisone était donnée avec l'antithy-

roïdien, l'accélération par la TTH de la sécrétion thyroïdienne n'était pas moins marquée que lors de l'administration d'anti-thyroïdien et de TTH seuls (115). Ceci tend à montrer que la sensibilité de l'effecteur thyroïdien à la TTH n'était pas inhibée par la cortisone. Hill et ses collaborateurs se sont aperçus que la TTH exogène peut produire une réponse de la thyroïde en présence de hautes doses de stéroïdes, ce qui parlerait à nouveau contre une inhibition périphérique de la TTH (60). Quant à Myant, chez le lapin, il a trouvé que la cortisone avait la même action que la thyroxine sur la fonction thyroïdienne, déprimant à la fois la captation et la sécrétion de la glande. Par analogie avec la thyroxine qui bloque la TTH, cet auteur se sert de cet argument pour prêter à la cortisone un mécanisme d'action identique (98).

b) *Inhibition de l'hormone thyroïdienne au niveau de son effecteur*

Un certain nombre d'auteurs ne peuvent admettre que la cortisone ou l'ACTH produisent une dépression de la fonction thyroïdienne par inhibition hypophysaire de la TTH. Ils ont alors pensé que les stéroïdes pouvaient inhiber la TTH au niveau de la thyroïde.

De nombreuses expériences ont été faites sur le rat hypophysectomisé. Verzár et Vidovic (127), Brown et ses collaborateurs (13), Paschkis et ses collaborateurs (101), Epstein et ses collaborateurs (31) ont administré à ces animaux de la TTH associée ou non à de la cortisone ou de l'ACTH. Ils ont alors constaté que les stéroïdes déprimaient l'action de la TTH exogène. Les expériences de Woodbury et de ses collaborateurs viendraient appuyer cette possibilité, car ces auteurs n'ont pas vu de modification de la captation thyroïdienne de l'iode radioactif quand l'ACTH et la cortisone étaient administrées seules à des rats hypophysectomisés. Ils ont donc pensé que la présence de la TTH était nécessaire à l'action inhibitrice de la sécrétion surrénalienne sur la thyroïde et que ces dernières agiraient chez l'animal intact en annihilant l'effet de la trophine (135).

Des procédés histologiques ont été utilisés par Halmi pour juger de l'action de la TTH exogène sur la thyroïde. Cet auteur a mesuré la hauteur des cellules thyroïdiennes chez le rat hypophysectomisé recevant ou non de la cortisone seule, ou de

la TTH seule, ou de la cortisone et de la TTH. Il a alors constaté que la cortisone ne modifiait pas l'action de la TTH sur les cellules thyroïdiennes et que, par conséquent, ce n'est vraisemblablement pas en diminuant la sensibilité du tissu thyroïdien à sa trophine que la cortisone abaisse la captation thyroïdienne de l'iode radio-actif. Au vu de ces résultats, elle augmenterait même légèrement l'action de la TTH sur la thyroïde (54). Dans une autre étude chez le rat, ce même auteur et *Barker* ont trouvé au niveau de l'hypophyse et de la thyroïde, à la suite de l'administration de cortisone, l'image histologique d'une sécrétion de TTH augmentée. Ils ont alors conclu que la dépression de la fonction thyroïdienne ne pouvait être due à une inhibition de la production ou de l'action de la TTH. Au contraire, la cortisone exercerait un effet promoteur sur la fonction thyroïdienne de l'hypophyse (55). Dans une troisième étude chez le rat, *Halmi* et ses collaborateurs ont remarqué que la cortisone augmentait la concentration en iode de la thyroïde par rapport à celle du sérum (T/S), que la TTH produisait aussi cette augmentation chez le rat hypophysectomisé et que la cortisone n'exerçait pas d'influence significative sur cette réponse. Quand on donne un goitrogène pour augmenter la TTH, on trouve que l'augmentation du rapport T/S est encore plus marquée qu'avec la cortisone seule. Ils ont alors conclu à l'absence d'inhibition de la TTH et du mécanisme de captation de l'iode, car le rapport T/S diminue quand il y a inhibition de la TTH (56).

Les expériences sur l'inhibition de la TTH par la cortisone ou l'ACTH ne permettent pas de conclusions définitives. Divers auteurs ont encore envisagé d'autres mécanismes pour rendre compte de ces modifications de la fonction thyroïdienne : l'inhibition directe de la thyroïde ou l'augmentation de l'excrétion rénale de l'iode.

2. Inhibition directe de la thyroïde

Différents travaux expliqueraient cette hypofonction thyroïdienne par une action directe de la cortisone au niveau de la cellule thyroïdienne elle-même. *Perry* a donné de la cortisone ou de la thyroxine à des rats. Tandis que la cortisone diminue uniquement la captation thyroïdienne de l'iode radio-actif, la thyroxine abaisse la captation et la sécrétion thyroïdienne de cet isotope. Cet auteur n'a pas non plus trouvé d'atrophie thy-

roïdienne chez ces rats traités à la cortisone. Il a alors conclu qu'il n'y avait pas inhibition de la TTH, puisque la cortisone, contrairement à la thyroxine, ne diminuait pas la sécrétion de la glande et qu'il n'y avait pas d'interférence avec la TTH, du fait de l'absence d'atrophie thyroïdienne (104). *Albert* et ses collaborateurs ont également constaté que la cortisone n'avait pas d'effet significatif sur le taux de sécrétion de la glande thyroïde. Donnant de la cortisone ou de l'ACTH à des rats et leur administrant de l'iode radio-actif avant ou après ce traitement, ils n'ont pas vu ce taux de sécrétion se modifier (1).

Money a donné à des rats hypophysectomisés soit de la TTH seule, soit de la TTH et de l'ACTH et il a vu que la TTH augmentait moins la captation thyroïdienne de l'iode radio-actif quand elle était associée à de l'ACTH. Examinant ensuite histologiquement leur thyroïde, il n'a remarqué aucune modification de la hauteur des cellules folliculaires chez les animaux recevant de la TTH et de l'ACTH par rapport à ceux qui n'avaient que de la TTH seule (92). Cette expérience indiquerait donc une absence d'inhibition par les stéroïdes de l'action de la TTH et la possibilité d'une action de ces substances sur la cellule thyroïdienne elle-même, bien qu'elle n'exclût pas la possibilité d'une inhibition de la sécrétion endogène de TTH.

3. *Augmentation de l'excrétion rénale de l'iode*

L'augmentation de la clearance rénale de l'iode à la suite de l'administration de cortisone ou d'ACTH fournirait un autre moyen d'expliquer la dépression de la fonction thyroïdienne causée par ces substances. Quelques expériences ont été réalisées pour tenter de vérifier ou d'infirmer cette hypothèse.

Chez le rat hypophysectomisé, *Ingbar* et *Chandler* ont constaté que la cortisone diminuait la réponse de la thyroïde à la TTH exogène, mesurée par la captation de l'iode radio-actif. Ils ont attribué cette diminution de la captation thyroïdienne à une augmentation de la clearance rénale de l'iode, car la cortisone accélère la vitesse de disparition de l'iode du plasma et ne modifie pas la clearance thyroïdienne de cet halogène, que les animaux reçoivent ou non de la TTH (64, 65).

Contrairement à *Ingbar*, *Zingg* et *Perry* ont remarqué chez l'homme une diminution de la clearance thyroïdienne de l'iode sans modification de sa clearance rénale à la suite de l'administration de cortisone. Une diminution de la captation thy-

roïdienne de l'iode radio-actif ne peut donc être due, selon ces auteurs, à une augmentation de la clearance rénale de cet isotope, et il semble bien y avoir une dépression réelle de la fonction thyroïdienne (139).

4. *Aucune modification de la fonction thyroïdienne*

Si la plupart des auteurs admettent une modification de la fonction thyroïdienne après administration de cortisone ou d'ACTH, quelques chercheurs isolés ne l'ont pas reconnue. Chez le rat, *Botkin* et *Jensen* (11), *Migeon* et ses collaborateurs (95) n'ont pas constaté de diminution de la captation thyroïdienne de l'iode radio-actif. *Greenspan* et ses collaborateurs n'ont pas mis en évidence de modification du poids et de l'histologie de la thyroïde (45).

5. *Le stress*

Dans l'étude de l'influence des sécrétions de la surrénale sur la fonction thyroïdienne, il convient de réserver une place à part au stress.

Bogoroch et *Timiras*, en provoquant chez le rat un stress important, ont constaté une perte d'iode dans les urines et une diminution de la fonction de captation et de concentration de cet isotope au niveau de la thyroïde. Ces deux fonctions thyroïdiennes étant sous la dépendance de la TTH, leur modification peut avoir été causée soit par une diminution primaire de la sécrétion hypophysaire de TTH, soit par la production secondaire d'hormones corticales. En fait, ils n'ont pu résoudre ce problème (10). Chez le lapin, à la suite de différents stress émotionnels et physiques, *Brown-Grant*, *Harris*, *von Euler* et *Reichlin* ont vu se produire une inhibition de la captation et de la sécrétion thyroïdienne de l'iode radio-actif. Cette inhibition survient même en cas de surrénalectomie. Une telle réponse paraît donc due à une réduction de la sécrétion de TTH par l'hypophyse antérieure (14, 15). Dans un article paru en 1955, *Harris* (58) a repris les expériences et les conclusions contenues dans les articles de *Brown-Grant* (14, 15). En général, il semble que le stress excite la cortico-surrénale et inhibe la thyroïde. On serait en présence de relations réciproques entre les sécrétions d'ACTH et TTH. Il y a cependant deux cas chez l'animal intact où l'ACTH et la TTH se modifient dans le même sens. Dans le stress au froid, on constate une augmentation des activités thyroïdiennes et surrénaliennes. Cet accroissement de

l'activité thyroïdienne est inversement proportionnellé à l'intensité du froid. En effet, une chute de température de 30 à 15-10 degrés cause une élévation du taux de sécrétion de l'iode radio-actif par la thyroïde plus marquée que ne le ferait une chute de température plus grande encore. A une température de 1 degré, il peut même survenir parfois une dépression de la fonction thyroïdienne. *Williams* et ses collaborateurs (133), *Bogoroch* et *Timiras* (10) l'ont également remarqué. D'autre part, la cortisone inhibe la production d'ACTH et diminue le taux de sécrétion thyroïdienne de l'iode radio-actif, d'où il y a dépression de l'ACTH et de la TTH par cette hormone. A part ces deux cas, la TTH paraît inhibée quand l'ACTH est augmentée et il est possible que quand la sécrétion de TTH augmente, il y ait diminution de la sécrétion d'ACTH. Si la sécrétion de ces deux hormones protéiques varie au même moment en proportion inverse, il se pourrait qu'elles soient formées à partir d'un précurseur commun (58).

Avant de terminer cette étude de l'influence des sécrétions de la surrénale sur la fonction thyroïdienne, il est nécessaire de noter que la cortisone ou l'ACTH ont toujours été administrées à des doses excessives. Plusieurs auteurs ont constaté qu'une certaine quantité d'hormone surrénalienne était nécessaire à une fonction thyroïdienne normale.

Reiss et ses collaborateurs, en donnant de la cortisone à des patients atteints de maladie d'Addison et qui avaient une faible captation thyroïdienne d'iode radio-actif, ont vu cette captation s'élever (III). Chez des addisonniens recevant de la cortisone, *Hill* et ses collaborateurs ont remarqué une augmentation initiale, puis une diminution de la captation thyroïdienne de l'iode radio-actif (60).

Chez le lapin, *Brown-Grant* et ses collaborateurs ont pratiqué une surrénalectomie bilatérale et ils ont vu se produire un ralentissement de la sécrétion thyroïdienne de l'iode radio-actif. Avec de faibles doses de cortisone, ce taux de sécrétion s'accélère, tandis que de fortes doses de cette substance causent un effet inhibiteur sur ce même taux de sécrétion (16). Ces exemples montrent que, si de fortes doses de stéroïdes surrénaliens ralentissent la fonction thyroïdienne, les doses équivalentes à la sécrétion surrénalienne normale, au contraire, l'améliorent.

II. Influence de la thyroïde sur la surrénale

Bien des auteurs reconnaissent une influence des sécrétions thyroïdiennes sur la fonction surrénalienne, mais les travaux qui tentent d'en expliquer le mécanisme sont fort peu nombreux. Une classification des diverses possibilités de cette action, telle qu'elle a été présentée dans le chapitre consacré à l'influence de la surrénale sur la thyroïde, n'est pas réalisable. Cette étude se bornera donc à indiquer quelle est l'influence de l'hypothyroïdisme et de l'hyperthyroïdisme sur la fonction surrénalienne et à citer les quelques travaux qui ont tenté d'en donner une explication.

A. Hypothyroïdisme

1. Myxœdème

On étudiera successivement l'influence du myxœdème sur les diverses fonctions surrénaliennes.

17-cétostéroïdes (17-CS)

Tous les auteurs ont constaté une diminution de l'excrétion urinaire des 17-CS dans le myxœdème (5, 12, 30, 35, 38, 40, 60, 69, 71, 120). Cependant, leurs avis diffèrent quant à l'effet de la thérapeutique. *Friedgood* (38), *Kenigsberg* et *McGavack* (69) n'ont pas vu d'élévation des 17-CS à la suite du traitement. *Engstrom* et *Mason* ont différencié myxœdème primaire et secondaire : tandis que dans le premier cas la thérapeutique ne produit pas de modification de l'excrétion urinaire des 17-CS, dans le second il y a souvent élévation des 17-CS jusqu'à la limite inférieure de la normale (30). *Statland* et *Lerman* ont remarqué un retour à la normale des 17-CS chez la femme avant la ménopause, tandis qu'une telle évolution ne se produisait ni après la ménopause, ni chez l'homme. Cependant, si le myxœdème existe de longue date, cette diminution est définitive. Il faudrait donc considérer l'administration de thyroïde comme une substitution incomplète (120). En revanche, *Beierwaltes* et *Bishop* n'ont pas constaté cette différence entre les femmes avant et après la ménopause. Ils ont même vu chez l'homme et la femme que l'excrétion des 17-CS remontait à la normale en cas de traitement de substitution. Si ce retour à la normale n'a pas lieu, il faut alors considérer que l'on a utilisé des doses trop faibles d'hormone thyroïdienne.

Cependant, en cas de surdosage, les 17-CS ne s'élèvent pas au-dessus de la normale (5).

Mécanisme d'action : On a tenté d'expliquer, mais généralement sans succès, cette diminution de l'excrétion urinaire des 17-CS. *Friedgood* n'a pas trouvé de cause à l'atteinte de la surrénale. Il ne pourrait s'agir d'une dépression métabolique générale, car le traitement de substitution est sans action sur les 17-CS (38). *Engstrom* et *Mason* n'ont pas constaté de modifications myxoédémateuses des surrénales. Ils n'ont pas cru à une dépression métabolique générale, car les 17-CS ne s'élevaient pas sous thérapeutique dans le myxoédème primaire, tandis qu'ils le faisaient dans le myxoédème secondaire (30). *Statland* et *Lerman* (120), *Beierwaltes* et *Bishop* (5) ont, en revanche, admis que, s'il y avait myxoédème des tissus, il devait y avoir également myxoédème des surrénales et dépression de l'activité de ces glandes.

Glucocorticoïdes

11-oxystéroïdes : Les premières méthodes de dosage des substances glucocorticoïdes ont permis de déterminer le taux des 11-oxystéroïdes. Par ces procédés, tous les auteurs ont constaté une diminution de l'excrétion urinaire des 11-oxystéroïdes dans le myxoédème (12, 22, 40, 71, 120, 122). Sous traitement, ils reviennent généralement à la normale (22, 71, 120, 122), parfois ils s'abaissent encore (120), mais ils ne s'élèvent pas au-dessus de la normale (122).

17-hydroxycorticostéroïdes (17-OHCS) : Par la création de méthodes plus spécifiques, on a pu isoler parmi les stéroïdes surrénaliens les corps chimiques possédant la chaîne latérale 17,21-dihydroxy-20-cétone et, de ce fait, il est possible de mieux juger de l'état de la fonction surrénalienne. *Levin* et *Daughaday* ont vu ainsi que le taux plasmatique des 17-OHCS était normal dans le myxoédème, tandis que le taux urinaire était bas. Puisque l'excrétion urinaire d'hormone est diminuée, il s'agirait d'une diminution du taux de dégradation des 17-OHCS, du fait d'une éventuelle diminution de leur utilisation. En effet, le taux de disparition de l'hydrocortisone dans le plasma est plus lent chez l'hypothyroïdien que chez le normal. La présence d'un taux plasmatique normal des 17-OHCS est ainsi rendue possible en dépit d'une production surrénalienne des stéroïdes diminuée. Ce fléchissement de la fonction corti-

cale serait dû à une diminution de la production d'ACTH par l'hypophyse, peut-être du fait d'une augmentation de sa sécrétion de TTH, comme nous le verrons plus loin dans des expériences sur le cobaye (81).

Eosinophiles

Statland et *Lerman* ont trouvé le taux des éosinophiles sanguins un peu plus élevé chez le myxœdémateux que chez le normal. Ce taux s'abaisse sous traitement thyroïdien et redevient normal (120).

Pouvoir fonctionnel

Knowlton et ses collaborateurs (71), *Soffer* et *Gabrilove* (40, 117) ont constaté dans le myxœdème une augmentation satisfaisante des 17-CS et des 11-oxystéroïdes urinaires après une dose test d'ACTH. En revanche, *Hill* et ses collaborateurs ont trouvé une réponse retardée des 17-CS dans les deux tiers des cas étudiés. Par la numération des éosinophiles, ils n'ont vu une mauvaise réponse que dans le tiers des cas seulement. Après traitement du myxœdème, cette réponse peut être améliorée ou non (60).

Déterminant l'état de la fonction surrénalienne par la chute des éosinophiles sanguins, *Knowlton* et ses collaborateurs ont constaté une réaction diminuée à l'ACTH, qui se normalise après 8 jours de traitement avec cette substance. Après 3 mois de thérapeutique de remplacement au moyen d'hormones thyroïdiennes, la réponse normale de la surrénale est immédiate, d'où il faut conclure que l'euthyroïdisme est nécessaire à la production normale de l'ACTH. Ainsi, l'hypothyroïdisme entraînerait un manque de stimulation de la surrénale par diminution de la production d'ACTH (71). Par le compte des éosinophiles également, *Statland* et *Lerman* ont trouvé une réponse tantôt normale, tantôt anormale de la surrénale. Après traitement, cette réponse redevient à peu près normale (120).

En résumé, l'hypothyroïdisme spontané entraîne une diminution de l'excrétion urinaire des 17-CS, des 11-oxystéroïdes et des 17-OHCS. Le taux des 17-OHCS plasmatiques est, en revanche, normal. La réponse des éosinophiles sanguins et des stéroïdes surrénaliens à l'ACTH exogène ou endogène est normale ou diminuée.

2. Thyroïdectomie

Bien des auteurs ont constaté une atrophie des surrénales chez les animaux qui ont subi une thyroïdectomie. *Feldmann* a remarqué que le traitement de substitution empêche l'atrophie surrénalienne, et il a alors pensé que cette atrophie était due à la diminution des activités métaboliques et de synthèse liées à l'hypothyroïdisme (32).

Chez le rat, *Halmi* et *Bogdanove* ont procédé à une thyroïdectomie. Testant ensuite par des moyens biologiques le contenu en ACTH de l'hypophyse de ces animaux, ils ne l'ont pas trouvé diminué. Cependant, le poids de l'hypophyse s'est élevé de 25 %, ce qui fait que la concentration en ACTH n'est plus que 70 % de ce qu'elle était avant la thyroïdectomie (53).

3. Dérivés de la thiourée

L'administration de dérivés de la thiourée à des animaux produit une atrophie de la cortico-surrénale et on a proposé diverses explications pour rendre compte de ce phénomène.

Deane et *Greep* ont trouvé chez le rat, outre l'atrophie des surrénales, une atrophie touchant également les autres organes et, en particulier, le thymus et ils ont estimé qu'il y avait une dépression générale des activités métaboliques et de synthèse (24). *Zarrow* et ses collaborateurs ont constaté que, chez les rats exposés au froid, les surrénales atrophiques des animaux traités au thiouracil ne se modifiaient que peu. En revanche, une grosse hypertrophie de ces glandes survient chez les animaux de contrôle (136). Cependant, ces auteurs ont vu les surrénales atrophiques des rats qui ont reçu du thiouracil s'hypertrophier sous l'action d'ACTH exogène, prouvant ainsi qu'elles restent sensibles à cette trophine. Ils ont donc pensé à une dépression de la sécrétion hypophysaire d'ACTH sous l'effet de l'antithyroïdien. Comme les antithyroïdiens augmentent la sécrétion de TTH par l'hypophyse, ces auteurs ont alors émis l'hypothèse que la diminution de la sécrétion d'ACTH serait causée par un excès de production de TTH (137).

B. Hyperthyroïdisme

1. Hyperthyroïdisme spontané

On considérera successivement l'influence de l'hyperthyroïdisme spontané sur les diverses fonctions surrénaliennes.

17-cétostéroïdes

L'excrétion urinaire des 17-CS est le plus souvent à la limite inférieure de la normale dans l'hyperthyroïdisme (5, 30, 35, 69, 126), parfois diminuée (114), parfois normale ou à la limite supérieure de la normale (69).

Si les travaux sont nombreux, les essais d'explication sont, en revanche, très rares. *Kenigsberg* et ses collaborateurs ont pensé que l'hyperthyroïdisme produisait un effet de stress et que la légère diminution des 17-CS parfois observée était due à l'épuisement de la surrénale qui survenait au bout d'un certain temps. Cependant, ces auteurs n'ont pas remarqué de rapport entre le degré de la maladie et l'importance de cette diminution (69).

Glucocorticoïdes

11-oxystéroïdes : Le dosage des 11-oxystéroïdes urinaires dans l'hyperthyroïdisme a donné des résultats très divers. Ils peuvent être parfois normaux (22, 114), parfois à la limite supérieure de la normale (126) ou légèrement augmentés (22, 23), parfois subnormaux (22, 114), abaissés ou très bas, tels qu'on les rencontre dans la maladie d'Addison (22).

17-hydroxycorticostéroïdes : *Perkoff* et ses collaborateurs ont trouvé les 17-OHCS plasmatiques à un taux normal dans l'hyperthyroïdisme (103). *Levin* et *Daughaday* ont fait la même constatation. Ils ont de plus relevé que les 17-OHCS urinaires étaient également normaux. Ils ont ensuite administré de l'hydrocortisone à ces patients et ils ont remarqué dans leur sang un taux de disparition de cette substance plus rapide que chez le normal. L'élévation des 17-OHCS urinaires a été, en revanche, plus faible que chez le normal. Ils ont alors conclu que la rapide diminution de l'hydrocortisone plasmatique dans l'hyperthyroïdisme ne pouvait être attribuée à une augmentation de son excrétion urinaire, mais qu'elle représentait éventuellement une utilisation accrue de cette substance (81).

Pouvoir fonctionnel

Forsham et ses collaborateurs ont trouvé une mauvaise réponse de la surrénale à l'ACTH, mesurée par la chute des éosinophiles circulants. Après thérapeutique, cette réponse redevient normale ou reste inchangée (34). Mesurée par l'augmentation de l'excrétion urinaire des 17-CS, *Hill* et ses collabora-

teurs ont vu que la réponse de la surrénale à l'ACTH était normale (60). *Daughaday* et *Farr* ont constaté une réserve surrénalienne diminuée d'après le test des éosinophiles et la médiocre augmentation des 17-CS et des 11-oxystéroïdes. Ils ont alors pensé que l'hyperthyroïdisme était un stimulus de l'activité des surrénales et qu'il produisait à la longue un épuisement de ces glandes (23). Les constatations anatomo-pathologiques de *Le Compte* confirmeraient la notion d'un épuisement surrénalien, cet auteur ayant trouvé des cortico-surrénales nettement amincies dans l'hyperthyroïdisme (76).

2. Hyperthyroïdisme provoqué

Une seule expérience d'hyperthyroïdisme provoqué a été pratiquée chez l'homme. *Gabrilove* et *Soffer* ont administré de la TTH à des euthyroïdiens et ils ont constaté une chute des 11-oxystéroïdes, avec ou sans diminution des 17-CS (40).

Chez l'animal, la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître une hypertrophie des surrénales à la suite de l'administration d'hormones thyroïdiennes. *Smith* a pensé que la thyroïde n'était que partiellement ou indirectement responsable de cette hypertrophie, puisque ces modifications ne se produisaient pas chez les animaux hypophysectomisés (116). *Feldmann*, ne constatant pas d'augmentation des surrénales si l'on donne de la thyroxine à des animaux hypophysectomisés, a pensé que l'hormone thyroïdienne accentuait l'activité de l'hypophyse (32). *Mercier-Parot* et *Tuchmann-Duplessis* ont confirmé la nécessité de l'intégrité hypophysaire pour permettre une hypertrophie surrénalienne. Cependant, il leur a semblé douteux que celle-ci fût en rapport avec un métabolisme basal élevé, puisque le dinitrophénol, qui est un hyperthermiant, ne la produisait pas. Selon ces auteurs, l'action de l'hormone thyroïdienne est indirecte et s'effectue par l'intermédiaire de l'hypophyse (93).

Une étude physiologique de *Levin* et *Daughaday* chez le cobaye a montré une augmentation de l'excrétion urinaire des 17-OHCS à la suite de l'administration de thyroxine. Cette augmentation est fonction de la dose de thyroxine utilisée. Cette élévation des 17-OHCS précède de 3 jours l'augmentation du métabolisme basal. Ces auteurs ont pensé qu'il s'agissait donc d'une inhibition de la TTH au niveau de l'hypophyse, ce qui produirait une augmentation compensatrice de la sécrétion d'ACTH.

Comme ils avaient constaté un taux des 17-OHCS plasmatiques et urinaires normal dans l'hyperthyroïdisme spontané, alors que les 17-OHCS urinaires étaient fortement augmentés dans l'hyperthyroïdisme provoqué, *Levin* et *Daughaday* ont tenté d'expliquer ces discordances. Dans l'hyperthyroïdisme spontané, on a une utilisation accrue d'hydrocortisone et un taux normal de 17-OHCS urinaires, comme nous l'avons mentionné précédemment. Si l'on se base sur cette constatation, on devrait avoir un taux des 17-OHCS plasmatiques abaissé et pourtant ce taux est normal. Il faut donc envisager diverses causes possibles :

a) La réaction de *Porter* et *Silber* (106) ne distingue pas entre stéroïdes actifs et leurs produits de dégradation libres. Dans l'hyperthyroïdisme, le taux des 17-OHCS plasmatiques libres peut ne pas être un indice réel des hormones actives. Il serait donc nécessaire de faire encore des examens fractionnés.

b) La durée de l'état hyperthyroïdien a une importance. Les patients peuvent s'être accoutumés à leur état hypermétabolique et il n'y a pas d'augmentation de la fonction surrénalienne. Chez les cobayes utilisés, cette durée est trop courte et les doses de thyroxine sont trop fortes. Cependant, on discerne une tendance à un retour à une excrétion urinaire normale des 17-OHCS.

c) Si l'on admet que la maladie de Basedow est causée par une augmentation de la sécrétion de TTH, on peut penser à une diminution compensatrice de la sécrétion d'ACTH et cela pourrait expliquer que les stéroïdes soient normaux ou abaissés dans l'hyperthyroïdisme. Le phénomène inverse pourrait survenir si l'on administre de la thyroxine. On aurait ainsi une diminution de la sécrétion de TTH et une augmentation de la sécrétion d'ACTH dont témoignerait l'augmentation des 17-OHCS urinaires. Il existerait donc un effet de balancement entre la production d'ACTH et de TTH (81).

Avant de terminer ce chapitre, une remarque importante s'impose. Dans la plupart des expériences, les doses d'hormone thyroïdienne administrées étaient propres à causer un hyperthyroïdisme grave. Dans l'expérience de *Levin* et *Daughaday* (81), par exemple, les doses de thyroxine administrées au cobaye étaient excessives au point que certains animaux sont morts au bout de 12 jours. Si l'excrétion urinaire des 17-OHCS augmentait en fonction de la dose de thyroxine administrée, il

pouvait s'agir des conséquences d'un stress non spécifique d'autant plus violent que la dose de substance toxique était plus élevée. L'augmentation initiale des 17-OHCS suivie d'une tendance à un retour à la normale pourrait le montrer. Ainsi, n'est-il pas prouvé qu'un mécanisme de balancement entre la production d'ACTH et de TTH soit intervenu, du fait seulement de la suppression de la TTH par la thyroxine exogène.

III. Expériences personnelles

Dans notre étude chez l'homme de l'influence de la fonction thyroïdienne sur les sécrétions surrénaliennes, il était important, pour éviter un phénomène de stress, d'administrer la Na-l-triiodothyronine à des doses reconnues physiologiques. Ces doses ont été parfaitement bien tolérées et aucun des sujets n'a présenté de troubles subjectifs. Le métabolisme basal est resté pratiquement inchangé. Les taux du carotène et du cholestérol sériques se sont abaissés de façon variable. *Asper* et ses collaborateurs ont constaté dans le myxœdème un abaissement du taux du cholestérol après administration de triiodothyronine, mais dont le degré n'est pas directement fonction de l'importance des modifications métaboliques (3). Avec des doses de 70 μg de Na-l-triiodothyronine par jour pendant 7 jours, *Starr* et *Liebhold-Schueck* ont trouvé chez l'homme normal une fois une diminution du cholestérol sérique, deux autres fois aucune modification de son taux (119).

En revanche, la captation thyroïdienne de l'iode radioactif a très fortement diminué après 8 jours de Na-l-triiodothyronine. L'administration pendant 8 jours de cette substance aux doses que nous avons utilisées permet, selon *Werner* (130, 131), d'obtenir chez les sujets normaux une baisse constante et importante de la fixation de l' I^{131} . Comme cette captation est sous la dépendance probable de la TTH, l'inhibition hypophysaire de cette trophine paraît jouer un rôle prépondérant.

Sur la base des résultats obtenus à la suite des différents tests thyroïdiens, 80 μg de Na-l-triiodothyronine par jour pendant 8 jours semblent avoir bloqué la TTH sans altérer le métabolisme général. Comme le taux des 17-OHCS plasmatiques et urinaires n'a pas varié pendant l'administration de Na-l-triiodothyronine, nous concluons à une absence de modification de la fonction surrénalienne par cette hormone donnée à des doses physiologiques.

Mécanisme d'action : Ces expériences montrent indirectement que le blocage de la sécrétion de TTH, dont témoigne la diminution de la captation thyroïdienne de l'iode radio-actif, ne crée aucune modification de la production d'ACTH, comme le reflète l'absence de variation du taux des 17-OHCS plasmatiques et urinaires (graphique et tableau I). Ces résultats ne permettent donc pas d'admettre l'hypothèse d'un balancement entre la production de TTH et d'ACTH au niveau de l'hypophyse, qui a été émise par *Levin* et *Daughaday* (81). Si le blocage de la TTH avait entraîné une augmentation de la sécrétion d'ACTH, les taux des 17-OHCS plasmatiques et urinaires se seraient élevés. Un tel processus aurait pu s'observer facilement sur les prélèvements de sang effectués à 17 h., moment de la journée où les valeurs de la stéroïdémie sont basses spontanément ; ces valeurs n'ont cependant pas varié. *Harris* (58) croit également au balancement entre la production d'ACTH et de TTH, car la TTH est inhibée dans les circonstances où l'ACTH est augmentée. Réciproquement, il estime probable que la sécrétion d'ACTH puisse être diminuée quand celle de TTH est augmentée. Cet auteur pense que les expériences de *Zarrow* et de ses collaborateurs (136, 137) l'ont peut-être établi : le thiouracil bloque la thyroïde, ce qui augmente la production de TTH et produit une atrophie du cortex surrénalien. La corticale atrophique garde sa sensibilité à l'ACTH, d'où cette conclusion que le traitement au thiouracil déprime la sécrétion d'ACTH par augmentation de celle de TTH. *Harris* (58) a alors émis l'hypothèse que l'ACTH et la TTH étaient issues d'un précurseur protéique commun. A la suite de nos recherches, ce mécanisme nous paraît difficilement admissible.

Puisque la cortisone et les substances voisines inhibent l'ACTH et probablement aussi la TTH, on pouvait se demander si, par analogie, l'administration d'hormone thyroïdienne n'inhiberait pas simultanément ces deux trophines. Nos expériences ne permettent, cependant, pas d'admettre une telle hypothèse. Comme la stéroïdémie spontanée est élevée à 8 h., ce moment paraît propice à l'observation d'une baisse du taux plasmatique des 17-OHCS. Or, la triiodothyronine, qui diminue la TTH, n'exerce à ce moment aucun effet sur les valeurs des stéroïdes plasmatiques, notamment aucune baisse de leur taux qui pourrait impliquer une diminution de la sécrétion d'ACTH.

Il existe des moyens directs pour doser l'ACTH et la TTH, mais ils sont délicats et accessibles seulement à certains biologistes. Aussi avons-nous préféré nous en tenir à des moyens indirects, techniquement éprouvés, pour aborder l'étude du problème que nous nous étions posé.

Ainsi, il ne semble pas exister à l'état physiologique d'interdépendance entre les sécrétions corticotropes et thyrotropes hypophysaires.

Conclusions et résumé

1. L'administration de Na-l-triiodothyronine à des doses quotidiennes de 60 à 80 microgrammes per os pendant 8 jours chez 3 sujets normaux n'entraîne pas de modifications significatives du métabolisme basal. Les taux sériques du carotène et du cholestérol sont abaissés d'une manière variable.
2. A ces doses, la Na-l-triiodothyronine diminue fortement la captation thyroïdienne de l'iode radio-actif et augmente notablement la sécrétion urinaire de cet isotope, ce qui implique une inhibition de l'hormone thyrotrope.
3. Cette inhibition de l'hormone thyrotrope ne modifie pas la fonction cortico-surrénalienne appréciée d'après les taux plasmatiques et urinaires des 17-OHCS. L'inhibition de l'hormone hypophysaire thyrotrope n'influence pas la production d'hormone hypophysaire corticotrope.

Schlussfolgerungen und Zusammenfassung

1. Die Verabreichung von Na-l-Triiodothyronin hat keine bedeutende Änderung des Grundumsatzes zur Folge in einer Dosis von 60 bis 80 μg pro Tag, während 8 Tagen, bei 3 Normalpersonen. Der Serumspiegel des Karotins und des Cholesterols ist unbeständig herabgesetzt.
2. Bei diesen Dosen vermindert das Na-l-Triiodothyronin sehr stark das Aufnahmevermögen der Thyroidea für radioaktives Jod und fördert die Urinsekretion dieses Isotopes, was eine Hemmung des thyreotropen Hormons bedeutet.
3. Gemessen am Serum- und Urinspiegel der 17-Hydroxyketosteroide ändert die Hemmung des thyreotropen Hormons die Funktion der Nebennierenrinde in keiner Weise. Die Hemmung des thyreotropen Hypophysenhormons durch Verabreichung von Na-l-Triiodothyronin hat ebenfalls

keine Wirkung auf die Produktion von corticotropem Hypophysenhormon.

Bibliographie beim Autor erhältlich.

La bibliographie peut être obtenue chez l'auteur.

Bibliographie

1. Albert A., Tenny A. et Ford E.: The effect of cortisone and corticotropin on the biologic decay of thyroidal radioiodine. *Endocrinology* 1952, 50, 324.
2. Askanazy M.: Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntnis des Morbus Basedowii, insbesondere über die dabei auftretende Muskelerkrankung. *Deutsches Archiv f. klin. Med.* 1898, 61, 118.
3. Asper S.-P., jr., Selenkov H.-A. et Plamondon C.-A.: A comparison of the metabolic activities of 3:5:3'-L-triiodothyronine and L-thyroxine in myxedema. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1953, 93, 164.
4. Baumann E.-J. et Marine D.: Involution of the adrenal cortex in rats fed with thiouracil. *Endocrinology*. 1945, 36, 400.
5. Beierwaltes W.-H. et Bishop R.-C.: 17-ketosteroid and pituitary follicle-stimulating hormone excretion in myxedema, before and during treatment with thyroxine. *J. Clin. Endocrinol.* 1954, 14, 928.
6. Berson S.-A. et Yalow R.-S.: The effect of cortisone on the iodine accumulating function of the thyroid gland in euthyroid subjects. *J. Clin. Endocrinol.* 1952, 12, 407.
7. Blackburn C.-M., McConahey W.-M., Keating F.-R., jr. et Albert A.: Colorigenic effects of single intravenous doses of L-triiodothyronine and L-thyroxine in myxedematous persons. *J. Clin. Invest.* 1954, 33, 819.
8. Blackburn C.-M. et Keating F.-R., jr.: Comparative effectiveness of daily doses of L-triiodothyronine or thyroxine in the control of myxedema. *J. Lab. and Clin. Med.* 1954, 44, 769.
9. Bloor W.-G.: The determination of cholesterol in blood. *J. Biol. Chem.* 1916, 24, 227.
10. Bogoroch R. et Timiras P.: The reponse of the thyroid gland of the rat to severe stress. *Endocrinology*. 1953, 49, 548.
11. Botkin A.-L. et Jensen H.: Effect of various hormones on content and conversion of radioactive iodine (I_{131}) in the rat thyroid. *Fed. Proc.* 1951, 10, 164.
12. Brewer D.-B.: Myxedema: an autopsy report with histochemical observations on the nature of mucoid infiltrations. *J. Path. a. Bact.* 1951, 63, 503.
13. Brown R.-W., Woodbury D.-M. et Sayers G.: Inhibition of thyrotropin, gonadotropins and prolactin by ACTH. *J. Clin. Endocrinol.* 1952, 12, 939.
14. Brown-Grant K., v. Euler C., Harris G.-W. et Reichlin S.: The measurement and experimental modification of thyroid activity in the rabbit. *J. Physiol.* 1954, 126, 1.

15. Brown-Grant K., Harris G.-W. et Reichlin S.: The effect of emotional and physical stress on thyroid activity in the rabbit. *J. Physiol.* 1954, 126, 29.
16. Brown-Grant K., Harris G. W. et Reichlin S. The influence of the adrenal cortex on thyroid activity in the rabbit. *J. Physiol.* 1954, 126, 41.
17. Bush I.-E. et Sandberg A.-A.: Adrenocortical hormones in human plasma. *J. Biol. Chem.* 1953, 205, 783.
18. Casas C.-B. et Koppisch E.: The thyroid and adrenal glands of castrated C₃H mice treated with thiourea. *Endocrinology.* 1952, 51, 322.
19. Colville K.-I. et Bonnycastle D.-D.: Potency of triiodothyronine. *Lancet*, 1953, 265, 44.
20. D'Angelo S.-A.: The effect of acute starvation on the thyrotropic hormone level in the blood of the rat and the mouse. *Endocrinology.* 1951, 48, 341.
21. D'Angelo S.-A., Stevens C.-E., Paschkis K.-E. et Cantarow A.: Influence of cortisone on thyroid-pituitary interaction in normal and goitrous rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 1953, 83, 181.
22. Daughaday W.-H. et Williams R.-H.: Adrenal cortical hormone excretion in endocrine and non endocrine disease as measured by chemical assay. *J. Clin. Endocrinol.* 1948, 8, 244.
23. Daughaday W.-H. et Farr A.-L.: Adrenal cortical reserve in severe hyperthyroidism. *J. Clin. Invest.* 1951, 30, 635.
24. Deane H.-W. et Greep R.-O.: A cytochemical study of the adrenal cortex in hypo- and hyperthyroidism. *Endocrinology.* 1947, 41, 243.
25. Deltour G. et Karamourtzounis J.: Action comparée de la L-3,5,3'-triiodothyronine et de la L-thyroxine sur la consommation d'oxygène du rat thyroïdectomisé. *Ann. endocrinol.* 1953, 14, 82.
26. Doe R.-P., Flink E.-B. et Goodseil M.-G.: Relationship of diurnal variation in 17-hydroxycorticosteroid levels in blood and urine to eosinophils and electrolyte excretion. *J. Clin. Endocrinol.* 1956, 16, 196.
27. v. Drigalski W.: Ueber Carotin-Vitamin A im menschlichen Körper. *Ztschr. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch.* 1934, 3, 59.
28. Dunger R.: Eine einfache Methode der Zählung der eosinophilen Leukozyten und der praktische Wert dieser Untersuchung. *Münch. med. Wschr.* 1910, 57, 1942.
29. Engel E., Helmreich M.-L., Hertoghe J. et Borth R.: Variations du taux plasmatique des 17-hydroxycorticostéroïdes au cours du nyctémère et après administration d'ACTH. *Semaine Hôp. Paris.* 1955, 31, 70.
30. Engstrom W.-W. et Mason H.-L.: The excretion of 17-ketosteroids in patients with hyperthyroidism and myxedema. *J. Clin. Endocrinol.* 1944, 4, 517.
31. Epstein D., Cantarow A., Friedler G. et Paschkis K.-E.: Inhibition of thyroid function by cortisone and ACTH in hypophysectomized rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 1953, 82, 50.

32. *Feldmann J.-D.*: Endocrine control of the adrenal gland. *Anat. Rec.* 1951, 109, 41.
33. *Florentin P., Martin R. et Sadoul P.*: Action de la thiourée sur le cortex surrénalien. *Compt. rend. Soc. de Biol.* 1947, 141, 177.
34. *Forsham P.-H., Thorn G.-W., Prunty F.-T.-G. et Hill A.-G.*: Clinical studies with pituitary adrenocorticotropin. *J. Clin. Endocrinol.* 1948, 8, 15.
35. *Fraser R.-W., Forbes A.-P., Albright F., Sulkowitch H. et Reifenshtein E.-C.*: Colorimetric assay of 17-ketosteroids in urine. A survey of the use of this test in endocrine investigation, diagnosis and therapy. *J. Clin. Endocrinol.* 1941, 1, 234.
36. *Frederickson D.-S., Forsham P.-H. et Thorn G.-W.*: The effect of massive cortisone therapy on measurements of thyroid function. *J. Clin. Endocrinol.* 1952, 12, 541.
37. *Freedmann H.-H. et Gordon A.-S.*: Effects of thyroidectomy and thiouracil on adrenal weight and ascorbic acid. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 1950, 75, 729.
38. *Friedgood H.-B.*: On the physiological significance of the abnormally decreased or absent 17-ketosteroid excretion in Addison's disease, panhypopituitarism and myxedema. *Fed. Proc.* 1942, 1, 26.
39. *Gabrilove J.-L. et Soffer L.-J.*: Adrenal cortical response of propylthiouracil treated rats to the administration of epinephrine and adrenocorticotropin. *Endocrinology.* 1950, 47, 461.
40. *Gabrilove J.-L. et Soffer L.-J.*: Effect of thyrotropin on adrenocortical function. *J. Clin. Endocrinol.* 1955, 15, 585.
41. *Gardner W.-U.*: Mammary growth in male mice fed desiccated thyroid. *Endocrinology.* 1942, 31, 124.
42. *Glenn E.-M. et Nelson D.-H.*: Chemical method for the determination of 17-hydroxycorticosteroids and 17-ketosteroids in urine following hydrolysis with β -glucuronidase. *J. Clin. Endocrinol.* 1953, 13, 911.
43. *Glock G.-E.*: Thiourea and the suprarenal cortex. *Nature, London.* 1945, 156, 508.
44. *Gohar H.-A.-F.*: The effect of diet, of insulin and of thyroxine upon the adrenaline content of the suprarenal glands. *J. Physiol.* 1934, 80, 305.
45. *Greenspan F.-S., Gifford H. et Deming Q.-B.*: A comparison of the effects of cortisone administered intraperitoneally and subcutaneously in the rat. *Endocrinology.* 1953, 52, 638.
46. *Gross J. et Leblond C.-P.*: Metabolites of thyroxine. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 1951, 76, 686.
47. *Gross J. et Pitt-Rivers R.*: Unidentified iodine compounds in human plasma in addition to thyroxine and iodide. *Lancet.* 1951, 261, 766.
48. *Gross J. et Pitt-Rivers R.*: The identification of 3-5-3'-L-triiodothyronine in human plasma. *Lancet.* 1952, 262, 439.
49. *Gross J. et Pitt-Rivers R.*: Physiological activity of 3-5-3'-L-triiodothyronine. *Lancet.* 1952, 262, 593.
50. *Gross J., Pitt-Rivers R. et Trotter W.-R.*: Effect of 3:5:3'-L-triiodothyronine in myxedema. *Lancet.* 1952, 262, 1044.

51. Gross J., Pitt-Rivers R. et Thibault O.: Recherches sur la nature de la forme d'action directe de l'hormone thyroïdienne. Action comparée de la triiodothyronine et de la thyroxine sur les échanges respiratoires du rat. *Compt. rend. Soc. de Biol.* 1953, 147, 75.
52. Haban G.: Nebennierenveränderung bei experimenteller Hyperthyreose. *Beitr. path. Anat.* 1938, 101, 45.
53. Halmi N.-S. et Bogdanove E.-M.: Effect of thyroidectomy on ACTH content of rat adenohypophysis. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 1951, 77, 518.
54. Halmi N.-S.: Cortisone and action of exogenous thyrotrophin in hypophysectomized rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 1952, 80, 175.
55. Halmi N.-S. et Barker S.-B.: Histo-physiological effects of cortisone on rat pituitary and thyroid. *Endocrinology.* 1952, 51, 127.
56. Halmi N.-S., Bodganove E.-M., Spirtos B.-N. et Lipner H.-J.: The influence of cortisone on the concentrating mechanism of the rat thyroid. *Endocrinology.* 1953, 52, 233.
57. Hardy J.-D., Riegel C. et Erisman E.-P.: Experience with protein bound iodine (PBI). The effect of ACTH and cortisone on thyroid function. *Am. J. M. Sc.* 1950, 220, 290.
58. Harris G.-W.: The reciprocal relationship between the thyroid and adrenocortical responses to stress. Ciba Foundation. *Colloquia on endocrinology.* London, Churchill. 1955, 8, 531.
59. Hertoghe J. et Crabbe J.: Application de la correction de Allen à la détermination de l'excrétion urinaire des 17-hydroxycorticoides par la méthode de Reddy. *Acta clin. belg.* 1955, 10, 369.
60. Hill S.-R., Reiss R.-S., Forsham P.-H. et Thorn G.-W.: The effect of adrenocorticotropin and cortisone on thyroid function: thyroid-adrenocortical interrelationships. *J. Clin. Endocrinol.* 1950, 10, 1375.
61. Hoen E., Langefeld H. et Oehme C.: Ueber die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Nebennieren. *Endokrinologie.* 1939, 21, 305.
62. Hoskins R.-G.: Thyroid secretion as a factor in adrenal activity. *J. A. M. A.* 1910, 55, 1724.
63. Hoskins R.-G.: The growth of the body and organs of the albino rats as affected by feeding various ductless glands (thyroid, thymus, hypophysis and pineal). *J. Exper. Zool.* 1916, 21, 295.
64. Ingbar S.-H. et Chandler B.-F.: Influence of cortisone and desoxycorticosterone upon the renal and thyroidal metabolism of iodine. *J. Clin. Endocrinol.* 1953, 13, 853.
65. Ingbar S.-H.: The effect of cortisone on the thyroidal and renal metabolism of iodine. *Endocrinology.* 1953, 53, 171.
66. Ingle D.-J. et Higgins G.-M.: The effect of thyroxine on the extent of regeneration in the enucleated adrenal gland of the rat. *Endocrinology.* 1938, 23, 419.

67. Jacobson A.-S., Straus B., Berson S.-A., Berstein T.-C., Fadem R.-S. et Yalow R.-S.: Observation on the course of Hodgkin's disease treated with cortisone. *Bull. New York Acad. Med.* 1951, 27, 401.
68. Keating F.-R., jr., et Albert A.: Distribution and metabolism of radioactive L-triiodothyronine compared with radioactive L-thyroxine in the rat. *J. Clin. Invest.* 1953, 32, 580.
69. Kenigsberg S. et McGavack T.-H.: The excretion of 17-ketosteroids. II. Values in several endocrine disturbances. *J. Clin. Endocrinol.* 1952, 12, 1551.
70. Kingsbury J.-W., Emery S.-L. et Adams A.-E.: Effects of thiourea on the adrenal glands of chickembryos. *Endocrinology.* 1955, 56, 299.
71. Knowlton A.-I., Jailer J.-W., Hamilton H. et West R.: Effects of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in panhypopituitarism of long-standing and in myxedema. *Am. J. Med.* 1950, 8, 269.
72. Kowalewski K. et Bastenie P.-A.: Effet du propylthiouracile sur l'activité androgène de la surrénale de la rate. *Ann. endocrinol.* 1950, 75, 729.
73. Kull W.-J. et Ziff M.: Alteration of the thyroid function by ACTH and cortisone. *J. Clin. Endocrinol.* 1952, 12, 554.
74. Leatham J.-H.: Influence of thiourea on plasma proteins and organ weights in the rat. *Endocrinology.* 1945, 36, 98.
75. Leblond C.-P. et Hoff H.-E.: Effect of sulfonamides and thiourea derivatives on heart rate and organ morphology. *Endocrinology.* 1944, 35, 229.
76. Le Compte P.-M.: Width of adrenal cortex in lymphatic leukemia, lymphosarcoma and hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol.* 1949, 9, 158.
77. Lederer J.: Influence de la cortisone sur la fonction thyroïdienne de l'hypophyse du rat éthyroïdé. *Ann. endocrinol.* 1952, 13, 58.
78. Lerman J., Harington C.-R. et Means J.-H.: The physiologic activity of some analogues of thyroxine. *J. Clin. Endocrinol.* 1952, 12, 1306.
79. Lerman J.: The physiologic activity of L-triiodothyronine. *J. Clin. Endocrinol.* 1953, 13, 1341.
80. Lerman J.: The contribution of triiodothyronine to thyroid physiology. *J. Clin. Endocrinol.* 1954, 14, 690.
81. Levin M.-E. et Daughaday W.-H.: The influence of the thyroid on adrenocortical function. *J. Clin. Endocrinol.* 1955, 15, 1499.
82. Lowenstein B.-E. et Zwemer R.-L.: Resistance of rats to potassium poisoning after administration of thyroid or of desoxycorticosterone acetate. *Endocrinology.* 1943, 33, 361.
83. McClosky W.-T., Lillie R.-D. et Smith M.-I.: The chronic toxicity and pathology of thiouracil in cats. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.* 1947, 89, 125.
84. McQuillan M.-T. et Trikojus V.-M.: Thyrotrophic hormone and thiourea in reference to problem of «antihormones». *Brit. J. Exper. Path.* 1946, 27, 247.

85. *Marine D. et Baumann E.-J.*: Influence of glands with internal secretion on the respiratory exchange. II. Effect of suprarenal insufficiency (by removal or by freezing) in rabbits. *Am. J. Physiol.* 1921, 57, 135.
86. *Marine D., Baumann E.-J. et Cipra A.*: Influence of glands with internal secretions on the respiratory exchange. VII. The effect of feeding emulsions of the interrenal gland to rabbits. *Am. J. Physiol.* 1925, 72, 248.
87. *Marine D.*: Remarks on the pathogenesis of Grave's disease. *Am. J. M. Sc.* 1930, 180, 767.
88. *Marine D. et Baumann E.-J.*: Hypertrophy of adrenal medulla of white rats in chronic thiouracil poisoning. *Am. J. Physiol.* 1945, 144, 69.
89. *Maqsood M.*: The effect varying levels of thyroïdal stimulation on adrenals under different environmental temperatures. *J. Endocrinol.* 1950, 7, 82.
90. *Money W.-L., Kirschner L., Kraititz L., Merrill P. et Rawson R.-W.*: Effects of adrenal and gonadal products on the weight and radioiodine uptake of the thyroid gland in the rat. *J. Clin. Endocrinol.* 1950, 10, 1282.
91. *Money W.-L., Kraititz L., Fager J., Kirschner L. et Rawson R.-W.*: The effect of various steroids on the collection of radioactive iodine by the thyroid gland of the rat. *Endocrinology.* 1951, 48, 682.
92. *Money W.-L.*: The interrelation of the thyroid and the adrenals. *Brookhaven Symposia in Biology: The Thyroid.* Upton, Brookhaven National Laboratory. 1954, 7, 145.
93. *Mercier-Parot L. et Tuchmann-Duplessis H.*: Action de la thyroxine et du dinitrophénol sur le système hypophyso-surrénalien du rat. *Compt. rend. Soc. de Biol.* 1951, 145, 657.
94. *Mercier-Parot L. et Tuchmann-Duplessis H.*: Action des extraits surrénaliens, des œstrogènes et de la thyroxine sur l'appareil thyroéo-surrénalien du rat. *Compt. rend. Soc. de Biol.* 1951, 145, 836.
95. *Migeon C.-J., Gardner L.-I., Grigler J.-F., jr., et Wilkins L.*: Effect of cortisone treatment for 28 days on radioiodine metabolism in normalrats and adrenalectomized rats maintained with desoxycorticosterone. *Endocrinology.* 1952, 51, 117.
96. *Migeon C.-J., Tyler F.-H., Mahoney J.-P., Florentin A.-A., Castle H., Bliss E.-L. et Samuels L.-T.*: The diurnal variation of plasma levels and urinary excretion of 17-hydroxycorticosteroids in normal subjects, night workers and blind subjects. *J. Clin. Endocrinol.* 1956, 16, 622.
97. *Müller F.*: Beiträge zur Kenntnis der Basedowschen Krankheit. *Deutsches Archiv f. klin. Med.* 1893, 51, 335.
98. *Myant N.-B.*: Comparaison of the effects of thiouracil, thyroxine and cortisone on thyroid function of rabbits. *J. Physiol.* 1953, 120, 288.
99. *Nelson D.-H., Samuels L.-T., Willardson D.-G. et Tyler F.-H.*: The levels of 17-hydroxycorticosteroids in peripheral blood of human subjects. *J. Clin. Endocrinol.* 1951, 11, 1021.

100. Nelson D.-H. et Samuels L.-T.: A method for the determination of 17-hydroxycorticosteroids in blood: 17-hydroxycorticosterone in the peripheral circulation. *J. Clin. Endocrinol.* 1952, 12, 519.
101. Paschkis K.-E., Epstein D., Cantarow A. et Friedler G.: Influence of adrenal hormones on thyroid function in the hypophysectomized rat. *J. Clin. Endocrinol.* 1952, 12, 939.
102. Perkarinen A., Koivusalo M. et Pyörälä K.: Investigations of the effect of thyroid preparations and of methylthiouracil on adrenal glands and chemistry, as well as on some other organs. *Acta Endocrinol.* 1951, 6, 233.
103. Perkoff G.-T., Sandberg A.-A., Nelson D.-H. et Tyler F.-H.: Clinical usefulness of determination of circulating 17-hydroxycorticosteroids levels. *A. M. A. Arch. Int. Med.* 1954, 93, 1. (Article cité par Levin).
104. Perry W.-F.: The action of cortisone and ACTH on thyroid function. *Endocrinology.* 1951, 49, 284.
105. Pitt-Rivers R., Standbury J.-B. et Rapp B.: Conversion of thyroxine to 3-5-3'-triiodothyronine in vivo. *J. Clin. Endocrinol.* 1955, 15, 616.
106. Porter C.-C. et Silber R.-H.: Quantitative color reaction for cortisone and related 17-21-dihydroxy-20-ketosteroids. *J. Biol. Chem.* 1950, 185, 201.
107. Rawson R.-W., Sterne G.-D. et Aub J.-C.: Physiological reactions of the thyroid stimulating hormone of the pituitary. I. Its inactivation by exposure to thyroid tissue in vitro. *Endocrinology.* 1942, 30, 240.
108. Rawson R.-W., Rall J.-E., Pearson O.-H., Robbins J., Popell H.-F. et West C.-D.: L-triiodothyronine versus L-thyroxine. A comparison of their metabolic effects in human myxedema. *Am. J. M. Sc.* 1953, 226, 405.
109. Reddy W.-J., Jenkins D. et Thorn G.-W.: Excretion of 17-hydroxycorticoids in urine. *Metabolism.* 1952, 1, 511.
110. Reddy W.-J.: Modification of the Reddy-Jenkins-Thorn Method for the estimation of 17-hydroxycorticoids in urine. *Metabolism.* 1954, 3, 489.
111. Reiss R.-S., Forsham P.-H. et Thorn G.-W.: Studies on the interrelationship of adrenal and thyroid function. *J. Clin. Endocrinol.* 1949, 9, 659.
112. Roche J., Lessitzky S. et Michel R.: Sur le métabolisme de la triiodothyronine et sur sa biosynthèse en tant qu'hormone thyroïdienne. *Compt. rend. Soc. de Biol.* 1952, 146, 1474.
113. Selenkov H.-A. et Asper S.-P., jr.: The effectiveness of triiodothyronine or thyroxine administered orally in the treatment of myxedema. *J. Clin. Endocrinol.* 1955, 15, 285.
114. Shadaksharappa K., Colloway N.-O., Kyle R.-H. et Keston R.-W.: Excretion of steroidal substances by the adrenal cortex in various diseases. *J. Clin. Endocrinol.* 1951, 11, 1383.
115. Sherrer M.-G. et Siefring B.-N.: Effect of prednisone and prednisolone on thyroid function, with special reference to thyroxine-binding protein in nephrosis. *J. Clin. Endocrinol.* 1956, 16, 643.

116. *Smith P.-E.*: Hypophysectomy and replacement therapy in the rat. *Am. J. Anat.* 1930, 45, 205.
117. *Soffer L.-J.* et *Gabrilove J.-L.*: Primary and pituitary myxedema. Clinical et physiological considerations. *Metabolism.* 1952, 1, 236.
118. *Spurr C.-L., Kelly F.-J.* et *Allen H.-C., jr.*: Serial observation of I_{131} uptake by the thyroid following thyrotropin, corticotropin and cortisone. *J. Lab. and Clin. Med.* 1952, 40, 946.
119. *Starr P.* et *Liebhold-Schueck R.*: Effect of oral thyroxine and triiodothyronine on radioactive iodine uptake and serum protein bound iodine in normal human subjects. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 1953, 83, 52.
120. *Statland H.* et *Lerman J.*: Function of adrenal cortex in myxedema, with some observations on pituitary function. *J. Clin. Endocrinol.* 1950, 10, 1401.
121. *Sun T.-P.*: The influence of thyroid deficiency on the structure and epinephrine content of the adrenal gland of the albino rat (*mus norvegicus albinus*). *J. Morphol.* 1929, 48, 45.
122. *Talbot N.-B., Albright F., Saltzman A.-H., Zygmuntowicz A.* et *Wixom R.*: The excretion of 11-oxycorticosteroidlike substances by normal and abnormal subjects. *J. Clin. Endocrinol.* 1947, 7, 331.
123. *Tomich E.-G.* et *Woollett E.-A.*: The biological activity of triiodothyronine. *Lancet.* 1953, 264, 726.
124. *Tyler F.-H., Migeon C., Florentin A.-A.* et *Samuels L.-T.*: The diurnal variation of 17-hydroxycorticosteroid levels in plasma. *J. Clin. Endocrinol.* 1954, 14, 774.
125. *Uotila U.-U.*: The regulation of thyrotropic function by thyroxin after pituitary stalk section. *Endocrinology.* 1940, 26, 129.
126. *Vennig E.-H.* et *Browne J.-S.-L.*: Excretion of glycogenic corticoids and 17-ketosteroids in various endocrine and other disorders. *J. Clin. Endocrinol.* 1947, 7, 79.
127. *Verzár F.* et *Vidovic V.*: The action of thyrotrophic hormone on the uptake of I_{131} by the thyroid gland. *J. Endocrinol.* 1952, 8, 321.
128. *Wallach D.-P.* et *Reineke E.-P.*: The effect of varying levels of thyroidal stimulation on the ascorbic acid content of the adrenal cortex. *Endocrinology.* 1949, 45, 75.
129. *Werner S.-C.* et *Hamilton H.*: Pituitary-thyroid relations. *Lancet.* 1953, 264, 796.
130. *Werner S.-C.* et *Spooner M.*: A new and simple test for hyperthyroidism employing L-triiodothyronine and the twenty-four-hours I_{131} uptake method. *Bull. New-York Acad. Med.* 1955, 31, 137.
131. *Werner S.-C., Spooner M.* et *Hamilton H.*: Further evidence that hyperthyroidism (Grave's Disease) is not hyperpituitarism: effects of triiodothyronine and sodium iodide. *J. Clin. Endocrinol.* 1955, 15, 715.
132. *West G.-B.*: The effects of thiouracil, alloxan and nicotine on the suprarenal glands. *J. Pharm. a. Pharmacol.* 1952, 4, 375.
133. *Williams R.-H., Jaffe H.* et *Kemp C.*: Effect of severe stress upon thyroid function. *Am. J. Physiol.* 1949, 159, 291.

134. Wolfson W.-Q., Beierwaltes W.-H., Robinson W.-D., Duff I.-F., Jones J.-R., Knorpp C.-T. et Eya M.: Corticogenic hypothyroidism: its regular occurrence and clinical significance during prolonged therapeutic administration of ACTH or cortisone. *J. Lab. a. Clin. Med.* 1950, 36, 1005.
135. Woodbury D.-M., Glosch B.-N. et Sayers G.: Modification of TSH action by ACTH and cortisone in hypophysectomized rats. *J. Clin. Endocrinol.* 1951, 11, 761.
136. Zarrow M.-X. et Money W.-L.: Involution of the adrenal cortex of the rats treated with thiouracil. *Endocrinology.* 1949, 44, 345.
137. Zarrow M.-X et Zarrow I.-G.: Mechanism of adrenal involution in the rat after treatment with thiouracil. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 1951, 76, 620.
138. Zeckwer I.-T.: The adrenals and gonads of the rats following thyroidectomy considered in relation to pituitary histology. *Am. J. Physiol.* 1938, 121, 224.
139. Zingg W. et Perry W.-F.: The influence of the adrenal and gonadal steroids on the uptake of iodine by the thyroid gland. *J. Clin. Endocrinol.* 1953, 13, 712.

